

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-169479

(P2000-169479A)

(43)公開日 平成12年6月20日(2000.6.20)

BEST AVAILABLE COPY

(51) Int.Cl.
 C 07 D 498/22
 A 61 P 29/00
 31/12
 35/00
 37/00

識別記号

F I
 C 07 D 498/22
 A 61 K 31/00
 6 2 9
 6 3 1 H
 6 3 5
 6 3 7

テ-コ-ト(参考)
 4 C 07 2
 4 C 08 6

審査請求 未請求 請求項の数5 O L (全30頁) 最終頁に統く

(21)出願番号 特願平10-349773

(22)出願日 平成10年12月9日(1998.12.9)

(71)出願人 000001029

協和醸酵工業株式会社
東京都千代田区大手町1丁目6番1号

(72)発明者 津野 麻佐美

東京都町田市旭町3丁目6番6号 協和醸酵工業株式会社東京研究所内

(72)発明者 池田 俊一

大阪府堺市高須町一丁目1番53号 協和醸酵工業株式会社堺研究所内

(72)発明者 森田 達也

東京都町田市旭町3丁目6番6号 協和醸酵工業株式会社東京研究所内

最終頁に統く

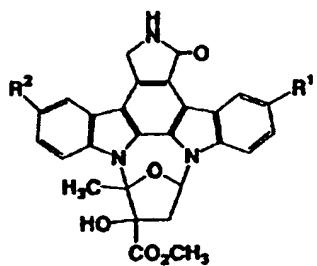
(54)【発明の名称】 NF- κ B活性化阻害剤

(57)【要約】

【課題】 NF- κ B活性化阻害活性を有するインドロカルバゾール誘導体およびこれらを有効成分とする自己免疫疾患、炎症性疾患、ウイルス性疾患、癌等の治療剤を提供すること。

【解決手段】 一般式(I)

【化1】



(I)

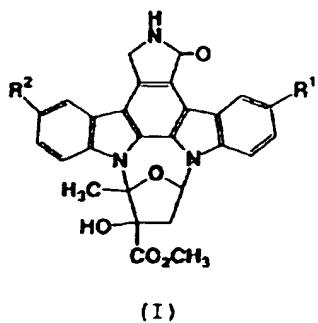
H(OH)(CH₂)_nR¹、-(CH₂)_nCH(CO₂R¹)₂、-CH₂CO₂R¹、-
 (CH₂)_nR²、-CH=CH(CH₂)_nR¹、-CH=C(CO₂R¹)₂、-C≡C
 (CH₂)_nR²または-CH₂OR¹を表し、R¹およびR²の他方が
 水素、低級アルキル、ハロゲン、ホルミル、ニトロ、-N
 R¹R²、-CH(SR¹)₂、-CH₂R¹、-CO(CH₂)_nR¹、-CH(OH)
 (CH₂)_nR¹、-(CH₂)_nCH(R¹)CO₂R¹、-(CH₂)_nR¹、-CH=CH
 (CH₂)_nR¹、-CH=C(CO₂R¹)₂または-C≡C(CH₂)_nR¹を表
 す)で表されるインドロカルバゾール誘導体またはその
 薬理的に許容される塩を有効成分として含有するNF- κ B
 活性化阻害剤を提供する。

[式中、R¹およびR²は同一または異なって-NHSO₂R³、-N
 HC(=S)NR⁴R⁵、-NH(=O)NR⁶R⁷、-NH(=X)R⁸または-NHC(=
 X')OR⁹を表すか、R¹およびR²の一方が-CO(CH₂)_nR¹⁰、-C

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)

【化1】



(式中、R¹およびR²は同一または異なって-NHSO₂R³（式中、R³は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリー^ルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す）、-NHC(=S)NR⁴R⁵（式中、R⁴およびR⁵は同一または異なって水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級環状アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルを表すか、R⁴とR⁵が一緒になって窒素原子をはさんで形成される複素環基を表す）、-NHC(=O)NR⁶R⁷【式中、R⁶およびR⁷は同一または異なって水素、置換アルキル；置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級環状アルキル、置換もしくは非置換のアリール（ただし非置換のフェニルを除く）、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルを表すか（ただし、R⁶およびR⁷は、同時に水素を表さない）、两者とも非置換のアルキルを表すか、R⁶とR⁷が一緒になって窒素原子をはさんで形成される複素環基を表す】、-NHC(X)R⁸【式中、Xは0またはSを表し、R⁸は置換もしくは非置換のアルキル（ただしX=0のとき非置換の低級アルキルを除く）、置換もしくは非置換の低級環状アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールアルケニルを表す】または-NHC(X')OR⁹【式中、X'は0またはSを表し、R⁹は置換もしくは非置換のアルキル（ただしX'=0のとき非置換の低級アルキルを除く）、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す】を表すか、R⁶およびR⁷の一方が-CO(CH₂)_tR¹⁰（式中、tは1~6の整数を表し、R¹⁰はハロゲン、NR¹¹R¹²（式中、R¹¹およびR¹²は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールを表す）またはOR¹³（式中、R¹³は水素、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを表す）を表す】または

アリール、置換もしくは非置換のアラルキル、低級アルキルカルバモイルまたは低級アルコキシカルボニルを表すか、R¹¹とR¹²が一緒になって窒素原子をはさんで形成される複素環基を表す）、N₃、SR¹⁴【式中、R¹⁴は水

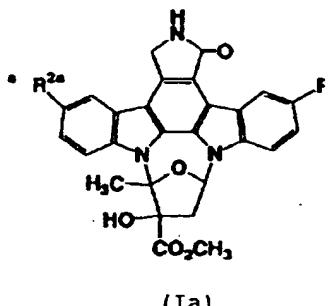
素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、チアゾリニルまたは(CH₂)_kCO₂R¹⁵（式中、kは1~2の整数を表し、R¹⁵は水素または低級アルキルを表す）を表す】またはOR

- 10 11【式中、R¹⁴は水素、置換もしくは非置換の低級アルキルまたはCOR¹⁶（式中、R¹⁶は水素、低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを表す】を表す】、-CH(OH)(CH₂)_mR¹⁷（式中、mは1~6の整数を表し、R¹⁷は水素を表すか前記R¹⁴と同義である）、-(CH₂)_nCH(CO₂R¹⁸)₂（式中、nは0~5の整数を表し、R¹⁸は水素または低級アルキルを表す）、-CH₂CO₂R¹⁹（式中、R¹⁹は水素または低級アルキルを表す）、-(CH₂)_pR²⁰【式中、pは2~6の整数を表し、R²⁰はハロゲン、CO₂R²¹（式中、R²¹は水素、低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す）、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、OR²²（式中、R²²は水素、ホルミル、低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す）、SR²³（式中、R²³は前記R¹⁴と同義である）、NR²⁴R²⁵（式中、R²⁴およびR²⁵は前記R¹⁴およびR¹⁷と同義である）またはN₃を表す】、-CH=CH(CH₂)_qR²⁶【式中、qは0~4の整数を表し、R²⁶は水素、低級アルキル、CO₂R²⁷（式中、R²⁷は前記R¹⁴と同義である）、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、OR²⁸（式中、R²⁸は前記R¹⁴と同義である）またはNR²⁹R³⁰（式中、R²⁹およびR³⁰は水素または低級アルキルを表し、R²⁹は水素、低級アルキル、アシル、カルバモイル、低級アルキルカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアリールカルバモイルを表す）、-CH(SR³¹)₂（式中、R³¹は低級アルキルを表すか2つのR³¹が一体となって(CH₂)₂または(CH₂)₃を表す）、-CH₂R³²（式中、R³²はOR³³【式中、R³³はトリ低級アルキルシリル（該トリ低級アルキルの3つの低級アルキルは同一でも異なってもよい）を表すか前記R¹⁴と同義である】またはSR³⁴（式中、R³⁴は前記R¹⁴と同義である）を表す】、-CO(CH₂)_tR³⁵（式中、tは1~6の整数を表し、R³⁵は前記R¹⁴と同義である）、-CH(OH)(CH₂)_uR³⁶【式中、uは1~6の整数を表し、R³⁶は前記R¹⁴と同義である】、-(CH₂)_vCHR³⁷CO₂R³⁸（式中、vは0~5の整数

を表し、R¹¹およびR¹²は前記R¹⁰およびR¹¹と同義である)、-(CH₂)_nR¹¹(式中、nは2~6の整数を表し、R¹¹は前記R¹⁰と同義である)、-CH=CH(CH₂)_nR¹¹(式中、nは0~4の整数を表し、R¹¹は前記R¹⁰と同義である)、-CH=C(CO₂R¹⁰)(式中、R¹⁰は前記R¹⁰と同義である)または-C≡C(CH₂)_nR¹¹(式中、nは0~4の整数を表し、R¹¹は前記R¹⁰と同義である)を表す)で表されるインドロカルバゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するNF-κB活性化阻害剤。

【請求項2】 一般式(Ia)

【化2】



【式中、R¹¹およびR¹²は同一または異なって-NHSO₂R¹³(式中、R¹³は前記と同義である)、-NHC(=S)NR¹⁴R¹⁵(式中、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ前記と同義である)、-NHC(=O)NR¹⁶R¹⁷(式中、R¹⁶およびR¹⁷はそれぞれ前記と同義である)、-NHC(=X)R¹⁸(式中、XおよびR¹⁸はそれぞれ前記と同義である)または-NHC(=X')OR¹⁹(式中、X'およびR¹⁹はそれぞれ前記と同義である)を表す)で表されるインドロカルバゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項3】 R¹¹およびR¹²が-NHC(=O)R¹⁸(式中、R¹⁸は前記と同義である)または-NHC(=O)OR¹⁹(式中、R¹⁹は前記と同義である)である請求項2記載のインドロカルバゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項4】 請求項2記載のインドロカルバゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を含有する医薬。

【請求項5】 請求項2記載のインドロカルバゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するNF-κB活性化阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、NF-κB活性化阻害作用を有するインドロカルバゾール誘導体およびこれらを有効成分とする自己免疫疾患、炎症性疾患、ウイルス性疾患、癌等の治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 転写因子NF-κBは、免疫グロブリンκ鎖遺伝子のエンハンサーに結合して転写を活性化する細胞特異的核内因子として発見された。NF-κBに関しては、成熟B細胞の分化や増殖に関係するほか、炎症性サ

イトカイン〔インターロキン(IL)-1、腫瘍壞死因子(TNF-α、TNF-β、IL-6、IL-8、IL-2等)〕の産生や細胞接着分子〔E-セレクチン(selectin)、ICAM-1、VCAM-1〕の発現等で重要な役割を果たしていることが明らかになっている〔Annu. Rev. Immunol. 12: 141, 1994〕。また、NF-κBは、それ自身がNF-κBの構成成分を発現誘導することから、炎症惹起に伴うNF-κBの活性化は炎症を拡大すると考えられており〔モレキュラー・アンド・セルラー・バ

イオロジー(Mol. Cell. Biol. 11: 259, 1991)〕、NF-κBの活性化を抑制することにより炎症反応を効果的に鎮めることができると考えられている。

【0003】 さらに、NF-κBは、種々のウイルスの増殖、特にエイズウイルスの増殖に重要な役割を果たしていることが報告されており、抗ウイルス剤のターゲットとしても注目されている〔臨床免疫25: 1431, 1993〕。また、NF-κBの構成分子は、白血病の原因遺伝子であることが多く、特にBリンホーマの増殖はNF-κBによって亢進していることから〔モレキュラー・アンド・

セルラー・バイオロジー(Mol. Cell. Biol. 14: 7967, 1994)〕、NF-κBの阻害剤は、一部の白血病の治療薬としても期待されている。さらに、細胞増殖に関わっているc-mycのプロモーターにはNF-κBサイトが2ヶ所存在し、NF-κBによって転写制御を受けていることが知られている〔ジャーナル・オブ・イミュノロジー(J. Immunol. 157: 81, 1996)〕。また、NF-κBの構成成分であるRelA(p65)のアンチセンスDNAにより癌細胞の増殖を抑制できることや、癌細胞内にRelAのアンチセンスRNAを発現させることによりヌードマウスでの癌細胞の増殖を抑制できることが報告されており〔プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス(Proc. Natl. Acad. Sci. 90: 9901, 1993)〕、NF-κB阻害剤は抗癌剤にも適用できると期待できる。

【0004】 細胞がNF-κBを活性化する刺激を受けると、その刺激が細胞内に伝わり、複数の蛋白リン酸化を引き起こし、最終的にその連鎖反応の情報により阻害サブユニットであるIκB、あるいはp105やp100がリン酸化する。その後、これらのサブユニットはプロテアソームにより分解され、活性型NF-κB2量体が生成する。この2量体は、核に移行して、κBサイトに結合して転写を活性化する。

【0005】 RelA等の転写活性化能を有するNF-κBサブユニットについても、その蛋白リン酸化によって転写活性化が制御される場合があることが報告されている〔ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(J. Biol. Chem. 270: 15576, 1995)〕。NF-κBの活性化に関わる蛋白リン酸化酵素を阻害する薬剤は、自己免疫疾患治療薬、炎症性疾患治療薬、抗ウイルス剤および抗癌剤等〔例えば慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、多発性

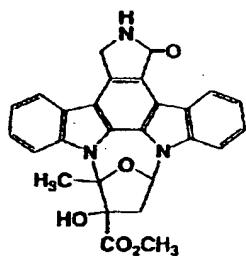
5

硬化症、全身性強皮症、ペーチェット病、結節性動脈周囲炎、潰瘍性大腸炎、活動性慢性肝炎、慢性糸球体腎炎、変形性関節症、痛風、アテローム硬化症、シェーベン症候群、乾癬、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎、じん麻疹、食物アレルギー、各種脳炎、エンドトキシンショック、敗血症、炎症性大腸炎、糖尿病、肺炎、臓器移植に伴う拒絶反応、脳脊髄炎、食欲不振、急性肝炎、薬物中毒性肝障害、アルコール性肝炎、ウイルス肝炎、黄疸、肝硬変、肝不全、心房粘液腫キャッスルマン症候群、メサンギウム増殖性腎炎、虚血性再灌流障害、くも膜下出血、再発狭窄症(restenosis)、変形性関節症、悪液質、サイトメガロウイルス性肺炎、サイトメガロウイルス性網膜症、アデノウイルス性感冒、アデノウイルス性ブル熱、アデノウイルス性眼炎、エイズ、肉芽腫を伴う肺疾患、急性骨髓芽球性白血病、多発性骨髓腫、レンネルトリンパ腫、腎細胞癌等の治療薬】に適していると考えられる(特開平7-291360)。

【0006】K-252aは、下記構造式で示されるインドカルバゾール骨格を有する化合物である[特開昭60-41489(US4555402)]。

【0007】

【化3】



K-252a

【0008】K-252aは、細胞機能の調節において中心的役割を担っているプロテインキナーゼCを強く阻害し、平滑筋収縮抑制【ジャバニーズ・ジャーナル・オブ・ファルマコロジー(Jpn. J. Pharmacol. 43(suppl.): 284, 1987)】、セロトニン分泌阻害作用【バイオケミカル・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ(Biochem. Biophys. Res. Commun. 144: 35, 1987)】、神経突起伸長阻害作用【ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス(J. Neuroscience 8: 715, 1988)】、ヒスタミン遊離抑制作用【アレジィー(Allevy 43: 100, 1988)】、平滑筋MLCK阻害作用【ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(J. Bio. Chem. 263: 6215, 1988)】、抗炎症作用【アクタ・フィジオロジカ・ハンガリカ(Acta Physiol. Hung. 80: 423, 1992)】、神経生存維持活性【ジャーナル・オブ・ニューロケミストリー(J. Neurochemistry 64: 1502, 1995)】等の種々の活性を有することが報告されている。また、全合成も達成されている【ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエ

6

ティー(J. Am. Chem. Soc. 117: 10413, 1995)】。

【0009】一方、K-252aの誘導体に関して、プロテインキナーゼC阻害活性、ヒスタミン遊離抑制活性(特公平8-26036)、抗腫瘍活性[特公平7-113027(US4877776)、WO88/07045(US4923936)等]、血小板増加作用[WO94/06799(EP630893A)]、血圧降下作用(特開昭62-120388)、コリン作動性ニューロン機能促進作用(WO94/02488)、前立腺癌治療効果(WO94/27982)、神経疾患治療効果(WO97/46565)、NF- κ Bリン酸化酵素阻害活性

10 (特開平8-319238)等を有することが知られている。

【0010】

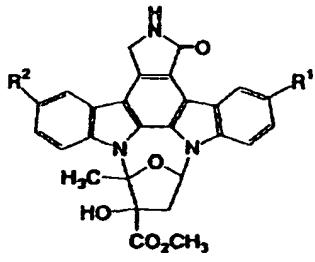
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、NF- κ B活性化阻害活性を有し、炎症性疾患、自己免疫疾患、ウイルス性疾患、癌等NF- κ Bが関与している疾患に対する治療剤として有用なインドカルバゾール誘導体を提供することにある。

【0011】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式(I)

【0012】

20 【化4】



(I)

30

【0013】(式中、R¹およびR²は同一または異なって-NHSO₂R¹ (式中、R¹は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す)、-NHC(=S)NR¹R² (式中、R¹およびR²は同一または異なって水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の低級環状アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルを表す)、-NHC(=O)NR¹R² [式中、R¹およびR²は同一または異なって水素、置換アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級環状アルキル、置換もしくは非置換のアリール(ただし非置換のフェニルを除く)、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルを表すか(ただし、R¹およびR²は、同時には水素を表さない)、両者とも非置換のアルキルを表すか、R¹とR²が一緒になって窒素原

40

40 は非置換のヘテロアリールアルキルを表すか、R¹とR²が一緒になって窒素原子をはさんで形成される複素環基を表す)、-NHC(=O)NR¹R² [式中、R¹およびR²は同一または異なって水素、置換アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級環状アルキル、置換もしくは非置換のアリール(ただし非置換のフェニルを除く)、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルを表すか(ただし、R¹およびR²は、同時には水素を表さない)、両者とも非置換のアルキルを表すか、R¹とR²が一緒になって窒素原

50

子をはさんで形成される複素環基を表す】、 $-\text{NHC}(-\text{X})\text{R}'$ [式中、 X は0またはSを表し、 R' は置換もしくは非置換のアルキル（ただし $\text{X}=\text{O}$ のとき非置換の低級アルキルを除く）、置換もしくは非置換の低級環状アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアリールアルケニルを表す】または $-\text{NHC}(-\text{X}')\text{OR}^{\circ}$ [式中、 X' は0またはSを表し、 R° は置換もしくは非置換のアルキル（ただし $\text{X}'=\text{O}$ のとき非置換の低級アルキルを除く）、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す] を表すか、 R' および R'° の一方が $-\text{CO}(\text{CH}_3)$ 、 R'° （式中、 t は1~6の整数を表し、 R'° はハロゲン、 $\text{NR}'^{\circ}\text{R}'^{12}$ （式中、 R'° および R'^{12} は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、低級アルキルカルバモイルまたは低級アルコキシカルボニルを表すか、 R'° と R'^{12} が一緒になって窒素原子をはさんで形成される複素環基を表す）、 N_2 、 SR'° [式中、 R'° は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、チアゾリニルまたは $(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})_k\text{R}'^{\circ}$ （式中、 k は1~2の整数を表し、 R'° は水素または低級アルキルを表す）を表す] または OR'^{11} [式中、 R'° は水素、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは COR'° （式中、 R'° は水素、低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを表す）を表す] を表す】、 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_m\text{R}'^{\circ}$ （式中、 m は1~6の整数を表し、 R'° は水素を表すか前記 R'° と同義である）、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}'^{\circ})$ （式中、 n は0~5の整数を表し、 R'° は水素または低級アルキルを表す）、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}'^{\circ}$ （式中、 R'° は水素または低級アルキルを表す）、 $-(\text{CH}_2)_p\text{R}'^{\circ}$ [式中、 p は2~6の整数を表し、 R'° はハロゲン、 $\text{CO}_2\text{R}'^{\circ}$ （式中、 R'° は水素、低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す）、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 OR'^{12} （式中、 R'^{12} は水素、ホルミル、低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す）、 SR'° （式中、 R'° は前記 R'° と同義である）、 $\text{NR}'^{\circ}\text{R}'^{12}$ （式中、 R'° および R'^{12} は前記 R'° および R'^{12} と同義である）または N_2 を表す】、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_k\text{R}'^{\circ}$ [式中、 k は0~4の整数を表し、 R'° は水素、低級アルキル、 $\text{CO}_2\text{R}'^{\circ}$ （式中、 R'° は前記 R'° と同義である）、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 OR'° （式中、 R'° は前記 R'° と同義である）または $\text{NR}'^{\circ}\text{R}'^{12}$ （式中、 R'° および R'^{12} は前記 R'° および R'^{12} と同義である）を表す】、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{R}'^{\circ})_2$ （式中、 R'° は前記 R'° と同義である）、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_l\text{R}'^{12}$ （式中、 s

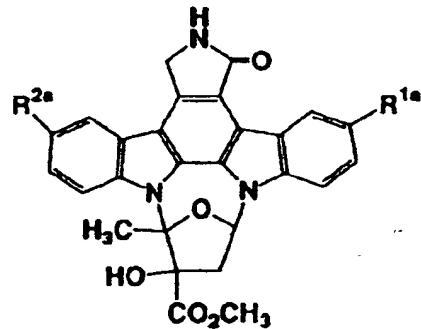
は0~4の整数を表し、 R'^{12} は前記 R'° と同義である】または $-\text{CH}_2\text{OR}'^{\circ}$ （式中、 R'° は置換低級アルキルを表す）を表し、 R'° および R'° の他方が水素、低級アルキル、ハロゲン、ホルミル、ニトロ、 $-\text{NR}'^{\circ}\text{R}'^{12}$ （式中、 R'° は水素または低級アルキルを表し、 R'^{12} は水素、低級アルキル、アシル、カルバモイル、低級アルキルカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアリールカルバモイルを表す）、 $-\text{CH}(\text{SR}'^{\circ})_2$ （式中、 R'° は低級アルキルを表すか2つの R'° が一体となって $(\text{CH}_2)_t$ または $(\text{CH}_2)_t$ を表す）、 $-\text{CH}_2\text{R}'^{\circ}$ （式中、 R'° は OR'° 【式中、 R'° はトリ低級アルキルシリル（該トリ低級アルキルの3つの低級アルキルは同一でも異なるてもよい）を表すか前記 R'° と同義である】または SR'° （式中、 R'° は前記 R'° と同義である）を表す）、 $-\text{CO}(\text{CH}_3)_t\text{R}'^{\circ}$ （式中、 t は1~6の整数を表し、 R'° は前記 R'° と同義である）、 $-\text{CH}(\text{Al})(\text{CH}_3)_t\text{R}'^{\circ}$ （式中、 t は1~6の整数を表し、 R'° は前記 R'° と同義である）、 $-(\text{CH}_2)_v\text{CH}\text{R}'^{\circ}\text{CO}_2\text{R}'^{\circ}$ （式中、 v は0~5の整数を表し、 R'° および R'° は前記 R'° および R'° と同義である）、 $-(\text{CH}_2)_w\text{R}'^{\circ}$ （式中、 w は2~6の整数を表し、 R'° は前記 R'° と同義である）、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_x\text{R}'^{\circ}$ （式中、 x は0~4の整数を表し、 R'° は前記 R'° と同義である）、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{R}'^{\circ})_2$ （式中、 R'° は前記 R'° と同義である）または $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_y\text{R}'^{\circ}$ （式中、 y は0~4の整数を表し、 R'° は前記 R'° と同義である）を表す】で表されるインドロカルバゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するNF- κ B活性化阻害剤に関する。

【0014】また、本発明は、一般式(Ia)

【0015】

【化5】

30



40

(Ia)

【0016】【式中、 R'° および R'^{12} は同一または異なる $-\text{NHSO}_2\text{R}'^{\circ}$ （式中、 R'° は前記と同義である）、 $-\text{NHC}(-\text{S})\text{R}'^{\circ}$ （式中、 R'° および R'° はそれぞれ前記と同義である）、 $-\text{NHC}(-\text{O})\text{NH}^{\circ}\text{R}'^{\circ}$ （式中、 R'° および R'° はそれぞれ前記と同義である）、 $-\text{NHC}(-\text{X})\text{R}'^{\circ}$ （式中、 X および R'° はそれぞれ前記と同義である）または $-\text{NHC}(-\text{X}')\text{OR}^{\circ}$ （式中、 X' および R'° はそれぞれ前記と同義である）を表す】で表されるインドロカルバゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩に関する。

【0017】上記一般式(Ia)で表されるインドロカルバゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の中でも、R'およびR'が-NHC(=O)R'（式中、R'は前記と同義である）または-NHC(=O)OR'（式中、R'は前記と同義である）であるインドロカルバゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩が好ましい。また、本発明により、上記一般式(Ia)で表されるインドロカルバゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を含有する医薬が提供される。

【0018】さらに、本発明により、上記一般式(Ia)で表されるインドロカルバゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するNF-κB活性化阻害剤が提供される。

【0019】

【発明の実施の形態】以下、一般式(I)および一般式(Ia)で表される化合物をそれぞれ化合物(I)および化合物(Ia)という。他の式番号の化合物についても同様である。一般式(I)の各基の定義において、低級アルキル、および低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルバモイル、トリ低級アルキルシリルにおける低級アルキル部分は、炭素数1～6の直鎖または分岐状の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソアミル、ネオベンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル等を表す。アルキルは、炭素数1～20の直鎖または分岐状の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソアミル、ネオベンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、オクタデシル、エイコシル等を表す。低級環状アルキルは、炭素数3～8の、例えばシクロプロピル、シクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等を表す。低級アルケニルは、炭素数2～8の直鎖または分岐状の、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、ベンテニル、イソベンテニル、イソブレニル、ヘキセニル、ヘブテニル、オクテニル等を表す。アシルは、炭素数1～6の、例えばホルミル、アセチル、プロパンオイル、ブチリル、バレリル、ヒバロイル、ヘキサノイル等の直鎖もしくは分岐状のアルカノイル、後述のアリールカルボニルまたは後述のヘテロアリールカルボニルを表す。アリール、およびアリールカルボニル、アリールカルバモイルのアリール部分は、炭素数6～12の、例えばフェニル、ビフェニル、ナフチル等を表す。ヘテロアリールおよびヘテロアリールカルボニルのヘテロアリール部分は、ビリジル、ビリミジル、ビロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンズイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル等を表す。アラルキルは、炭素数7～15の、例えばベンジ

ル、フェネチル、ベンズヒドリル、ナフチルメチル等を表す。ヘテロアリールアルキルは、ビリジルメチル、ビリジルエチル、ビリミジルメチル、ビロリルメチル、フルフリル、チエニルメチル等を表す。アリールアルケニルは、炭素数8～15の、例えばスチリル、フェニルブロベニル等を表す。窒素原子をはさんで形成される複素環基は、ビロリジニル、ビラゾリジニル、ビペリジニル、ビペリジノ、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリノ、N-メチルビペラジニル、インドリル、イソインドリル等を表す。ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を表す。

【0020】置換低級アルキル、置換アルキル、置換低級アルコキシ、置換アルケニルにおける置換基は、同一または異なって置換数1～3の、ヒドロキシ、低級環状アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシアルコキシアルコキシ、低級アルコキシアルコキシアルコキシ、アミノアルコキシ、モノまたはジ低級アルキルアミノアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、ニトロ、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、ハロゲン等を表す。低級アルコキシアルコキシ、低級アルコキシアルコキシアルコキシ、モノまたはジ低級アルキルアミノアルコキシ、モノまたはジ低級アルキルアミノのアルキル部分は、前記低級アルキルと同義であり、低級アルコキシアルコキシ、低級アルコキシアルコキシアルコキシ、アミノアルコキシのアルキレン部分は、前記低級アルキルから水素を1つ除いた基であり、アリールオキシのアリール部分は、前記アリールと同義であり、アラルキルオキシのアラルキル部分は前記アラルキルと同義である。低級環状アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニルおよびハロゲンは、それぞれ前記と同義である。

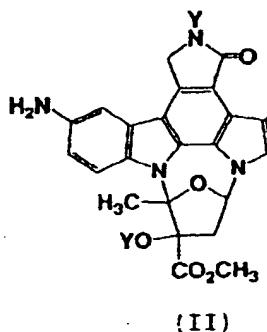
【0021】置換低級環状アルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アラルキル、置換ヘテロアリールアルキル、置換アリールアルケニル、置換アリールカルバモイルにおける置換基は、同一または異なって置換数1～3の、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシアルコキシ、低級アルコキシアルコキシアルコキシ、アミノアルコキシ、モノまたはジ低級アルキルアミノアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、ニトロ、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、ハロゲン等を表す。低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシアルコキシ、低級アルコキシアルコキシアルコキシ、アミノアルコキシ、モノまたはジ低級アルキルアミノアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、低級アルコキシカルボニル、モノまたはジ低級アルキルアミノおよびハロゲンは、それぞれ前記と同義である。

【0022】化合物(I)の薬理的に許容される塩は、薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。

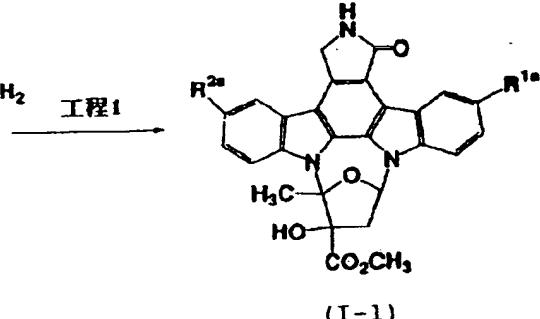
11

酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、フレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩等の有機酸塩があげられ、金属塩としてはリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、アンモニウム塩としてはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、有機アミン付加塩としてはモルホリン、ビペリジン等の付加塩、アミノ酸付加塩としてはグリシン、フェニルアラニン、グルタミン酸、リジン等の付加塩があげられる。

【0023】次に、化合物(1)の製造法について説明する。本発明の化合物は、通常は、光学活性であるK-252aを出発物質として取得し得るものであるが、全ての可能な立体異性体およびそれらの混合物も本発明に含まれる。以下に示す製造法において、定義した基が実施方法の条件下で変化するかまたは方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入および脱離方法【例えば、プロテクティブ・グループ・イ*



(II)



(I-1)

【0026】〔式中、Yは水素またはプロテクティブ・グループ・イン・イン・オーガニック・シンセシス〔Protective Groups in Organic Synthesis、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1981年)〕に記載の保護基であり、R¹およびR²は-NHSO₂R³、-NHC(=S)NR⁴R⁵、-NHC(=O)NR⁶R⁷、-NHC(X)=R⁸または-NHC(X')OR⁹ (式中、X、X'、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹は前記と同義である)を表す〕

【0027】工程1：化合物(1-1)は、特公平8-26 40
 036に記載の方法またはそれに準じて得られる化合物
 (11)と、化合物(11)に対して0.5~20当量のR²S
 OCl(式中、R²は前記と同義である)、R¹R²NHC(=S)Cl
 もしくはR¹R²NCS(式中、R¹およびR²はそれぞれ前記と
 同義である)、R²R³NHC(=O)ClもしくはR²R³NCO(式中、
 R²およびR³はそれぞれ前記と同義である)、R²C(=X)Cl
 (式中、XおよびR²はそれぞれ前記と同義である)、(R²
 CO)₂O(式中、R²は前記と同義である)またはR²OC(=X')
 Cl(式中、X'およびR²は前記と同義である)【化合物
 (111)】、またはN-ヒドロキシスクシンイミド、1-
 50

*ン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis), グリーン(T. W. Greene)著, ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1981年) 参照) を用いることにより、目的化合物を得ることができる。また、有機合成化学で常用される酸化、還元、付加、脱離、縮合、加水分解等の方法に付したり、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。また、これらの官能基変換を1工程ないしは複数回適用することも可能である。

(0024) 製造法 1

化合物(1)において、R¹およびR²が-NHSO₂R'、-NHC(=O)NR⁴R'、-NHC(=O)NR⁶R'、-NHC(=X)R'または-NHC(X')R'の式中、X、X'、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹はそれぞれ前記と同義である)である化合物(1-1)は、次の反応工程に従い製造することができる。

(0025)

〔化6〕

オキシベンゾトリアゾール、3-オキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアシン、ペンタクロロフェノール、バラニトロフェノール等と $R^aC(=X)OH$ （式中、Xおよび R^a はそれぞれ前記と同義である）【化合物（I-V）】とから得られるカルボン酸活性エステルもしくはチオカルボン酸活性エステルとを、塩化メチレン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、化合物（II）に対して0.5~20当量のトリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、ビリジン、4-ジメチルアミノビリジン等の塩基存在下に反応させることにより得ることができる。反応は、通常0~100°Cで、1~72時間行われる。

[0028] 化合物(I-1)のうちR¹およびR²が-NHC(=X)R³(式中、XおよびR³はそれぞれ前記と同義である)である化合物(I-1a)は、次の反応工程に従い製造することができる。化合物(I-1a)は、化合物(II)と、化合物(II)に対して0.5~20当量の化合物(IV)とを、塩化メチレン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、化合物(II)に対して0.5~20当量のトリエチルアミン、エチルジイソブ

ロビルアミン、ビリジン、4-ジメチルアミノビリジン等の塩基および化合物(Ⅰ)に対して0.5~20当量の1,3-ジシクロヘキシカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロビル)カルボジイミド、カルボニルジイミダゾール等の縮合剤存在下に反応させることにより得ることができる。反応は、通常0~100°Cで、1~72時間行われる。

【0029】化合物(Ⅰ-1)のうちR¹およびR²が-NHC(=S)NR⁴R⁵、-NHC(=O)NR⁶R⁷または-NHC(=X')OR⁸(式中、X'、R¹、R²、R⁴、R⁵およびR⁸はそれぞれ前記と同義である)である化合物(Ⅰ-1b)は、次の反応工程に従い製造することもできる。化合物(Ⅰ-1b)は、化合物(Ⅰ)又、塩化メチレン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、化合物(Ⅰ)に対して0.5~20当量の置換もしくは非置換のアリールクロロホルメートまたは置換もしくは非置換のアリールクロロチオノホルメートを作成させ、次いで、化合物(Ⅰ)に対して0.5当量~溶媒量のR⁹R¹⁰NI(式中、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ前記と同義である)、R⁹R¹⁰NI(式中、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ前記と同義である)またはR⁹OH(式中、R⁹は前記と同義である)【化合物(V)】を反応させることにより得ることができる。置換もしくは非置換のアリールクロロホルメートおよび置換もしくは非置換のアリールクロロチオノホルメートのアリールは前記アリールと同義であり、置換基としては、前記置換アリールの置換基があげられる。置換もしくは非置換のアリールクロロホルメートまたは置換もしくは非置換のアリールクロロチオノホルメートを作成させる反応は、通常0~100°Cで、1~24時間行われ、R⁹R¹⁰NH、R⁹R¹⁰NHまたはR⁹OHとの反応は、通常0~100°Cで、1~72時間行われる。

【0030】製造法2

化合物(Ⅰ)において、R¹およびR²が異なって-NHSO₂R⁹、-NHC(=S)NR⁴R⁵、-NHC(=O)NR⁶R⁷、-NHC(=X)R⁸または-NHC(=X')OR⁸(式中、X、X'、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹はそれぞれ前記と同義である)である化合物(Ⅰ-2)は、製造法1と同様の条件下で得られる、化合物(Ⅰ)の片方のアミノ基のみが置換された化合物(V1)を、製造法1と同様の方法に付すことにより得ることができる。

【0031】製造法3

化合物(Ⅰ)において、R¹およびR²の一方が-CO(CHR¹¹)_nR¹²、-CH(OH)(CH₂)_nR¹³、-(CH₂)_nCHR¹⁴CO₂R¹⁵、-(CH₂)_nR¹⁶、-CH=CH(CH₂)_nR¹⁷、-CH=C(CO₂R¹⁸)₂、-C≡C(CH₂)_nR¹⁹または-CH₂OR²⁰(式中、j、m、n、p、r、s、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹はそれぞれ前記と同義である)であり、R¹およびR²の他方が水素、低級アルキル、ハロゲン、ホルミル、ニトロ、-NR²¹R²²、-CH(SR²³)₂、-CH₂R²⁴、-CO(CH₂)_nR²⁵、-CH(OH)(CH₂)_nR²⁶、-(CH₂)_nCHR²⁷、-CH=CH(CH₂)_nR²⁸、-C≡C(CO₂R²⁹)₂または-C≡C(CH₂)_nR³⁰(式中、t、u、v、w、x、y、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹はそれぞれ前記と同義である)である化合物(Ⅰ-3)は、W097/46565に記載の方法あるいはそれに準じて製造することができる。

【0032】R¹またはR²に含まれる官能基の変換は、上記工程以外にも、公知の他の方法【例えばコンブリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations)、R. C. ラロック(Larock)著、(1989年)】によっても行うこともできる。上記製造法における目的化合物または中間体の単離、精製は、通常の有機合成で用いられる方法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、結晶化、各種クロマトグラフィー等を適宜組み合わせて行うことができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

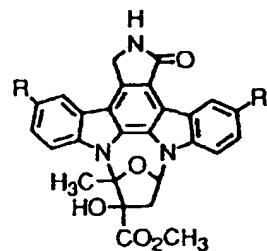
【0033】化合物(Ⅰ)には、幾何異性体または光学異性体のような異性体が存在し得るが、可能な全ての異性体およびそれらのいかなる比率における混合物も本発明に包含される。化合物(Ⅰ)の塩を取得したいとき、化合物(Ⅰ)が塩の形で得られる場合にはそのまま精製すればよく、また遊離の形で得られる場合には、通常の方法により適当な溶媒に溶解または懸濁し、所望の酸または塩基を添加し塩を形成させて単離精製すればよい。

【0034】また、化合物(Ⅰ)およびその薬理的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。本発明化合物(Ⅰ)の具体例を第1表に示す。

【0035】

40 【表1】

第1表(1)



化合物No.

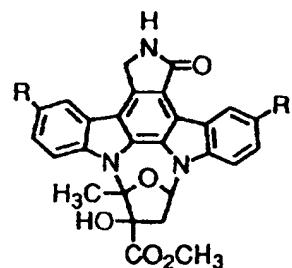
R

1	NHSO ₂ CH ₃
2	NHSO ₂ CH ₂ CH ₃
3	NHSO ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃
4	NHSO ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃
5	NHSO ₂ (CH ₂) ₇ CH ₃
6	NHSO ₂ CH ₂ CF ₃
7	NHSO ₂ -
8	NHSO ₂ CH ₂ -
9	NHSO ₂ -
10	NHSO ₂ -
11	NHSO ₂ -
12	NHSO ₂ -

〔0036〕

【表2】

第1表(2)



化合物No.

R

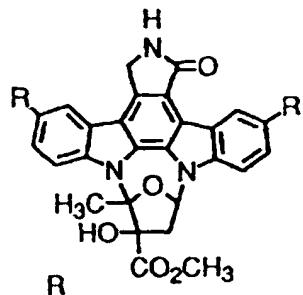
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

【0037】

【表3】

第1表(3)

化合物No.

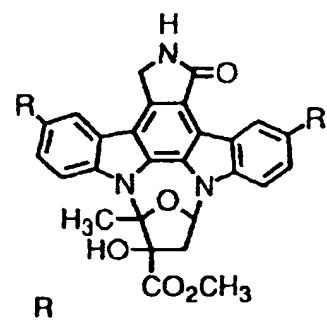


20	NHCSNHCH ₃
21	NHCSNHCH ₂ CH ₃
22	NHCSNH(CH ₂) ₂ CH ₃
23	NHCSNHCH(CH ₃) ₂
24	NHCSNH(CH ₂) ₃ CH ₃
25	NHCSNHCH ₂ CH(CH ₃) ₂
26	NHCSNH(C ₂ H ₅) ₃
27	NHCSNH(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂
28	NHCSNH-
29	NHCSNH(CH ₂) ₂ OH
30	NHCSNH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂

[0038]

【表4】

第1表(4)



化合物No.

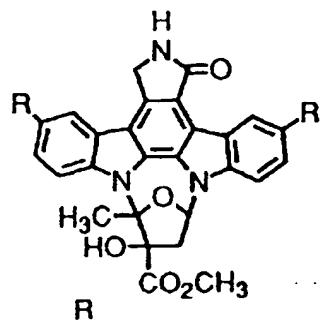
化合物No.	
31	NHCSNH-
32	NHCSNH-
33	NHCSN(CH ₃) ₂
34	NHCSN(CH ₂ CH ₃) ₂
35	NHCS-N
36	NHCS-N
37	NHCS-N

【0039】

【表5】

第1表 (5)

化合物No.

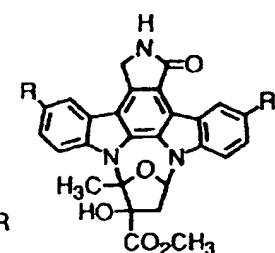


[0040]

【表6】

第1表 (6)

化合物No.

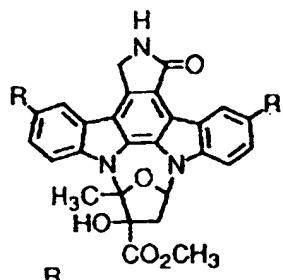


46	NHCO-
47	NHCO-
48	NHCO-
49	NHCO-
50	NHCO-
51	NHCO-
52	NHCO-
53	NHCO-
54	NHCO-
55	NHCO-
56	NHCO-

[0041]

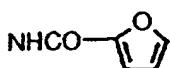
【表7】

第1表 (7)

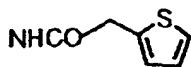


化合物No.

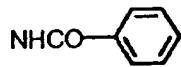
57



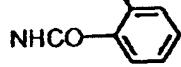
58



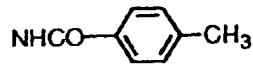
59



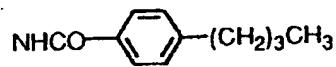
60



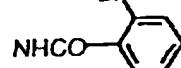
61



62



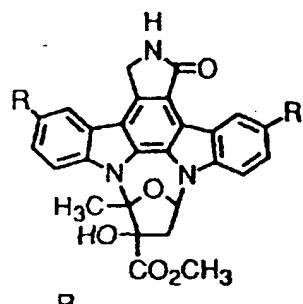
63



[0042]

【表8】

第1表(8)



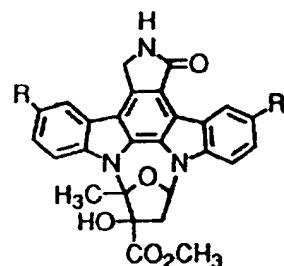
化合物No.

	R
64	NHCO-
65	NHCO-
66	NHCO-
67	NHCO-
68	NHCO-
69	NHCO-

[0043]

30 【表9】

第1表(9)

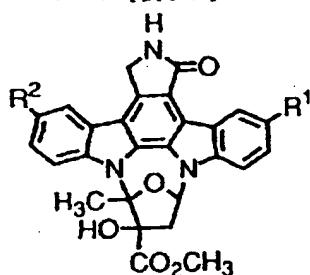


化合物No.	R
70	NHCO-
71	NHCO-
72	NHCO-
73	NHCO-
74	NHCO-
75	NHCO(CH ₂) ₆ CH ₃
76	NHCO ₂ -
77	NHCO ₂ -

[0044]

* * [表10]

第1表(10)



化合物No.	R ¹	R ²
A	CH ₂ OCH ₃	CH=CH-
B	CH ₂ OCH ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₂ OCH ₂ OCH ₂ CH ₃
C	CH ₂ O(CH ₂) ₂ OCH ₃	CH ₂ O(CH ₂) ₂ OCH ₃

【0045】次に、試験例により本発明をさらに詳細に述べる。

試験例1 NF- κ BのDNA結合活性に対する阻害効果

ゲルシフト法は、Fujitaらの方法(Fujitaら、Genes & Dev. 6: 775-787, 1992)を参考にして以下のように行うことができる。ただし、これは一例であり、この方法にこだわらない。すなわち、 3×10^6 個のJurkat細胞(ヒトT細胞)を35 mmのディッシュに添加した後、試験化合物のジメチルスルホキシド(DMSO)溶液を終濃度1 μMになるように添加して30分経過後、TNF- α を終濃度10 ng/mlとなるように添加してさらに30分培養して細胞を回収した。対照試験として、化合物を含まないDMSO溶液を添加して同様の操作を行った。また、TNF- α 無添加群も設定した。回収した細胞を、50 mM塩化ナトリウム(NaCl)1 l、10 mM EDTA、2 mM EGTA、0.1%ノニデット-P40、10 %グリセロール、1.93 mg/mlバナジン酸ナトリウム、1 mMフェニルメチルスルフォニルフルオライド、0.1 mg/mlロイペブチン、1 mMジチオスレイトール(DTT)を含む20 mM N-2-ハイドロキシエチルビペラジノ-2-エクансルホン酸(HCPS)緩衝液(pH 7.9)100 μlに懸濁し、4°Cで15分間激烈に振盪した。この懸濁液を冷却小型遠心機(トミー精工(株)社製)で4°C、12000回転で10分間遠心操作した後、回収した上清を細胞破碎液として用いた。

【0046】10 mMの塩化マグネシウム(MgCl₂)、5 mMのDTTを含んだ50 mMのトリス塩酸(Tris-HCl)緩衝液(pH 8.0)にヒトIFN- β プロモーターのNF- κ B結合配列を含むオリゴヌクレオチド(配列番号1)を10 pmol、5.92 Ciq/mCiの[γ -³²P]ATPを3 μl、T4ボリヌクレオチドキナーゼ10 unitsを添加して最終的に25 μlとした。3*30

$$\text{阻害率}(\%) = [(\text{DMSO添加群の放射活性}) - (\text{化合物添加群の放射活性})]$$

$$/ [(\text{DMSO添加群の放射活性}) - (\text{TNF-}\alpha\text{無添加群の放射活性})] \times 100$$

【0049】各試験化合物の阻害率を第2表に示す。

【0050】

【表1】

第2表

化合物No.	阻害率(%)
4 6	7 3
4 7	9 5
4 8	5 4
7 6	9 8
7 7	7 4
A	8 7
B	9 7
C	1 0 5

【0051】試験例2 NF- κ Bプロモーター依存的な転

* 37°C、45分間インキュベーションした後、0.5 M EDTAを1 μl、1 mM EDTAを含んだ10 mM Tris-HCl緩衝液(pH 8.0)を78 μl添加した。1M Tris-HCl緩衝液(pH 7.4)で飽和したフェノールとクロロホルムを等量混合した溶液を添加して激烈に振盪した。さらに、2 μg/μlのポリdI/dC〔ファルマシアバイオテク(株)社製〕を1 μl添加し振盪後、5000回転で5分間遠心分離した水層画分をセファデックスG-50〔ファルマシアバイオテク(株)社製〕をつめたカラムにかけた。1000回転、3分間の遠心分離によって放射性標識されたオリゴヌクレオチドを分離した。

【0047】0.5 M NaCl、10 mM DTT、10 mM EDTA、50%グリセロール、微量のプロモフェノールブルーを含んだ0.1 M Tris-HCl緩衝液(pH 7.5)を1 μl、10 mg/mlウシ血清アルブミンを0.3 μl、0.035 μg/μlのニシン精子DNAを1 μlと95°Cで5分間加熱処理された放射性標識オリゴヌクレオチド(100 fmol/μl)を1 μl混合して最終的に10 μlとした混合液に上記で取得した1 μlの細胞破碎液を添加して、室温で10分間インキュベートした。この混合液を、トリスピロロン酸緩衝液中で4%アクリルアミドを含んだ未変性ポリアクリルアミドゲルにより電気泳動(160 V、1時間)に付した。泳動終了後、ゲルを滤紙に張り付けて乾燥した。泳動パターンの解析は、BAS-2000バイオイメージングアナライザ(富士写真フィルム(株)社製)で行い、NF- κ Bとオリゴヌクレオチドが結合する画分を決定した。各実験群の同画分の放射活性を測定し、次式により阻害率を算出した。

【0048】

【数1】

写活性の阻害効果

NF- κ Bの活性を定量する評価系を構築する目的で、以下のようない定形質転換細胞株を樹立した。細胞に導入したプラスミドpIF-lucの作製法を以下に示す。p201(Yates, J. L.ら、Nature, 313: 812-815, 1985)のNarIサイトにClaIリンクをライゲーションしたものをMluIと

ClaIで切断した断片(チミジンキナーゼ遺伝子プロモーター、ハイグロマイシン(Hyg)耐性遺伝子翻訳領域、チミジンキナーゼ遺伝子ボリA付加シグナルを含む)と、pLuc2(Tsuda, H.ら、Eur. J.Haematol. 52: 73-79, 1994)をMluIとClaIで切断した断片をライゲーションしてルシフェラーゼレポーターベクターpLuc22を造成了した。pAluc22は、pLuc2のXbaIとAsp718サイトの間にSV40のボリA付加シグナルを有する合成オリゴヌクレオチド[Y25(配列番号2)、Y26(配列番号3)、Y27(配列番号4)、Y28(配列番号5)]を挿入することによって造成了した。

[0052] p-SSA2 (Fujita, T., Nucleic Acids Res. 17: 3335-3346, 1989) を SalIと HindIIIで切断した断片 [ヒトインターフェロン- β 遺伝子プロモーター内のNF- κ B結合配列を3回繰り返したものと、ヒトインターフェロン- β 遺伝子プロモーターの-55から+14領域 (Fujita, T.ら, Cell, 41: 489-496, 1985) を含む]と、pAluc2を XbaIと HindIIIで切断した断片をライゲーションして pIF-lucを造成した。このプラスミドをヒト腎細胞株293 EBNA (CLONTECH社製) に導入後、0.3 ng/mlのHyaを添加して培養することによってHya耐性細胞を選択した。Hya耐性細胞の中からTNF- α (10 ng/ml) 刺激によってルシフェラーゼ活性の増大が確認された細胞株 (以下GKK.C4細胞と呼ぶ) を選択して、以下の試験に用いた。GKK.C4細胞は、TNF- α (10 ng/ml) 刺激によって未刺激時の670倍のルシフェラーゼ活性の上昇が確認された。

[0053] GKK.C4細胞を利用した、NF- κ B活性の阻害試験は以下のようにして行うことができる。ただし、こ*

$$\text{阻害率 (\%)} = \frac{[(\text{DMSO 添加群の RLU}) - (\text{化合物添加群の RLU})]}{[(\text{DMSO 添加群の RLU}) - (\text{TNF-}\alpha \text{ 無添加群の RLU})]} \times 100$$

[0055] 各試験化合物の阻害率を第3表に示す。

[0056]

[表12]

第3表

化合物No.	阻害率 (%)
4 6	8 4
4 7	5 6
4 8	8 2
7 6	9 9
7 7	7 6
A	9 4
B	8 8
C	9 8

[0057] 試験例3 IL-6とIL-1 β の産生に対する阻害効果

IL-6とIL-1 β の酵素標識免疫吸着 (ELISA) 法は以下の

$$\text{阻害率 (\%)} = \frac{[(\text{DMSO 添加群の産生量}) - (\text{化合物添加群の産生量})]}{(\text{DMSO 添加群の産生量})} \times 100$$

[0059] 各試験化合物の阻害率を第4表に示す。

[0060]

[表13]

* これは一例であり、この方法にこだわらない。 $1 \times 10^6/\text{ml}$ のGKK.C4細胞の懸濁液100 μl をルシフェラーゼ活性測定用チューブに添加し、一晩培養した。これに、1 mMの試験化合物のDMSO溶液を培地で100倍に希釈したものと10 μl 添加した (化合物の終濃度は1 μM) 後、30分間インキュベートした。100ng/mlのTNF- α を10 μl 添加した後、さらに6時間インキュベートした。1%トライトンX-100、1 mM DTTを含んだ100 mMリン酸2水素カリウム溶液100 μl と5 mMグリシルグリシン、5 mM ATP、0.067 mM デルシフェリンを含んだ3 mM硫酸マグネシウム溶液300 μl を添加することによって、細胞を溶解するとともにルシフェラーゼ活性を測定した。ルシフェラーゼ活性の測定には、AutoLumat LB953 (EG & G Berthold社製) を用いた。各群のルシフェラーゼ活性値 (RLU) を測定し、次式により阻害率を算出した。

[0054]

[数2]

* ように行うことができる。ただし、これは一例であり、この方法にこだわらない。ヒト単球細胞THP-1に、12-o-テトラデカノイルホルボール-13-アセテート (TPA) を終濃度0.5 ng/mlになるように添加して24時間培養した。およそ 8×10^6 個のTPA処理THP-1細胞を6ウェルプレートに添加し、試験化合物を終濃度1 μM になるように添加して30分間培養した。TNF- α を終濃度10 ng/mlになるように添加してさらに24時間培養した後、培養上清を回収した。対照試験として、阻害化合物を含有しないDM 30 S培液添加群も設定した。THP-1細胞の産生したIL-6とIL-1 β の量の測定は、ELISA測定キット QuantikineTM (R & D SYSTEMS社製) によって行った。キットに添付されている標準品を用いて検量線を作成して、培養上清中のIL-6およびIL-1 β 量を測定した。各化合物添加群のサイトカイン産生量を測定し、次式により阻害率を算出した。

[0058]

[数3]

第4表

化合物No.	阻害率 (%)	
	I L-6	I L-1β
46	21	87
47	16	87
48	26	87
76	98	87
77	15	87
A	100	>94
B	100	89
C	100	94

【0061】試験例4 遅延型過敏症足踏反応(DTHモデル)に対する作用

Balb/c系雄性マウス(8週令、チャールズリバー社)の右脇腹に2,4,6-トリニトロベンゼンスルフォン酸(TNB-S)(リン酸緩衝液で10mMに調整)を100 mL皮内投与し免疫した。動物は1群6匹とし、コントロール群[5%ジメチルスルホキシド、5%Tween(80)を含むリン酸緩衝液*

第5表

化合物No.	抑制率 (%) [投与量 (mg/kg × 6)]
76	89.7 (10)
	86.4 (30)
	91.3 (100)
	87.9 (0.3)
	44.7 (0.1)
	49.1 (10)
B	83.4 (30)
	90.3 (100)
C	89.4 (10)

【0064】化合物(I)またはその薬理的に許容される塩は、その薬理作用およびその投与目的に応じ、そのままあるいは各種の製薬形態で使用することができる。本発明の製薬組成物は、活性成分として有効な量の化合物(I)またはその薬理的に許容される塩を、薬理的に許容される担体と均一に混合して製造できる。この担体は、投与に対して望ましい製剤の形態に応じて、広い範囲の形態をとることができる。これらの製薬組成物は、経口的または軟膏、注射等の非経口的投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。

【0065】錠剤の調製にあたっては、例えば乳糖、グルコース、ショ糖、マンニット、メチルセルロース等の

賦形剤、デンブン、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、結晶セルロース等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ゼラチン、ポリビニルアルコール、ポリビニルビロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース等の結合剤、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビット脂肪酸エステル等の界面活性剤等を常法に従って用いればよい。錠剤1個あたり1.5~300 mgの活性成分を含有する錠剤が好適である。

【0066】顆粒剤の調製にあたっては、例えば乳糖、ショ糖等の賦形剤、デンブン等の崩壊剤、ゼラチン等の結合剤等を常法により用いればよい。粉剤の調製にあた

* 投与群]、5%DMSO、5%Tween(80)を含むリン酸緩衝液に懸濁した所定濃度の試験化合物投与群、およびシクロスボリンA投与群(サンド社)を設定した。5%ジメチルスルホキシド、5%Tween(80)を含むリン酸緩衝液または試験化合物は、免疫1時間前およびその後2時間毎に1回計5回それぞれ皮下に投与した。シクロスボリンAは、免疫1時間前およびその後2時間毎に1回計5回経口投与した。抗原感作の成立する5日目に5%ジメチルスルホキシド、5%Tween(80)を含むリン酸緩衝液または試験化合物を皮下に投与するか、シクロスボリンAを経口投与した1時間後に、惹起抗原として前述の10mM TNBSを後足蹠の右の足の裏に50 mL皮内注射した。惹起抗原注射の2時間後にダイヤルシックネスゲージで各用量の試験化合物群の各個体の両足の厚さを測り、右足の厚さから左足の厚さを差し引いた値(T)を求めた。一方、非投与群の両足の厚さを測り、右足の厚さから左足の厚さを差し引いた値(C)を求め、 $[(C - T) / C] \times 100$ (%)を計算し、足踏反応抑制率(%)とした。

【0062】結果を第5表に示す。

【0063】

【表14】

39

っては、例えば乳糖、マンニット等の賦形剤等を常法に従って用いればよい。カプセル剤の調製にあたっては、例えばゼラチン、水、ショ糖、アラビアゴム、ソルビット、グリセリン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク等を常法により用いればよい。カプセル1個あたり1.5~300 mgの活性成分を含有するカプセルが好適である。

【0067】シロップ剤の調製にあたっては、例えばショ糖等の糖、水、エタノール等を常法により用いればよい。軟膏の調製にあたっては、例えばワセリン、液体バラフィン、ラノリン、マクロゴール等の軟膏基剤、ラウリル乳酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム等の乳化剤等を常法により用いればよい。

【0068】注射剤の調製にあたっては、水、生理食塩水、植物油(例えばオリーブ油、落花生油等)、オレイン酸エチル、プロピレン glycol 等の溶剤、安息香酸*

40

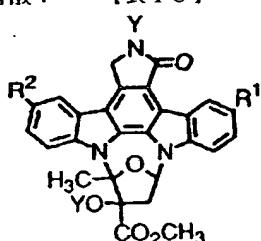
*ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、ウレタン等の可溶化剤、食塩、グルコース等の等張化剤、フェノール、クレゾール、p-ヒドロキシ安息香酸エステル、クロロブタノール等の保存剤、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等の抗酸化剤等を常法により用いればよい。

【0069】化合物(1)またはその薬理的に許容される塩は、経口的方法または軟膏、注射剤等の非経口的方法で投与可能である。その有効用量および投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、投与量は通常一日当たり、0.1~20mg/kgを1~4回投与するのが好ましい。以下に、実施例および参考例を記す。

【0070】なお、公知化合物である原料化合物および中間体の構造を第6表に示す。化合物a、b、cは特公平3-26036に、化合物i、kはWO/02488に記載されている化合物である。

【0071】

【表15】



第6表

化合物No.	R ¹	R ²	Y
a	NH ₂	NH ₂	COCH ₃
b	NH ₂	NH ₂	H
c	H	H	COCH ₃
d	I	I	COCH ₃
e	CHO	I	COCH ₃
f	CHO	CH=CH-	COCH ₃
g	CH ₂ OH	CH=CH-	COCH ₃
h	CH ₂ OH	CH=CH-	H
i	CH ₂ OH	CH ₂ OH	COCH ₃
j	CH ₂ OCH ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₂ OCH ₂ OCH ₂ CH ₃	COCH ₃
k	CH ₂ OH	CH ₂ OH	H

【0072】

50 【実施例】実施例1 化合物1

化合物a(特公平8-26036) 45.9 mq (0.0790 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1 ml)溶液に、トリエチルアミン0.03 mlおよびメタンスルホニルクロライド0.0153 ml(0.198 mmol)を加え、室温で2時間搅拌した。反応溶液に40%メチルアミン水溶液0.1 mlを加えさらに室温で2時間搅拌した後、溶媒を1/3程度まで減圧下留去した。水を加え析出物を濾取した後、加热減圧下乾燥し化合物1を34.8 mq (67%)得た。

【0073】FAB-MS m/z 654 (M+1)*

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.97 (dd, 1H, J = 4.8, 13.4 Hz), 2.13 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.91 (d, 1H, J = 17.6 Hz), 4.99 (d, 1H, J = 17.6 Hz), 6.34 (s, 1H), 7.12 (dd, 1H, J = 4.8, 7.2 Hz), 7.36 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.88 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.91 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 8.59 (s, 1H), 9.11 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 9.54 (s, 1H), 9.63 (s, 1H).

【0074】実施例2 化合物2

化合物b(特公平8-26036) 39.9 mq (0.0803 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.5 ml)溶液に、トリエチルアミン0.03 mlおよびエタンスルホニルクロライド0.0204 ml(0.215 mmol)を加え、室温で2時間搅拌した。反応溶液に40%メチルアミン水溶液0.01 mlを加えさらに室温で2時間搅拌した後、水を加え析出物を濾取し、加热減圧下乾燥し化合物2を37.4 mq (68%)得た。

【0075】FAB-MS m/z 682 (M+1)*

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.26 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.30 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.97 (dd, 1H, J = 4.9, 13.9 Hz), 2.13 (s, 3H), 3.05 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 3.10 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 3.38 (dd, 1H, J = 5.1, 13.9 Hz), 3.92 (s, 3H), 4.90 (d, 1H, J = 16.9 Hz), 4.97 (d, 1H, J = 16.9 Hz), 6.32 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H, J = 4.9, 7.5 Hz), 7.37 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.86-7.91 (m, 3H), 8.55 (s, 1H), 9.12 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 9.59 (s, 1H), 9.71 (s, 1H).

【0076】実施例3 化合物3

化合物b(特公平8-26036) 39.9 mq (0.0803 mmol)および1-プロパンスルホニルクロライド0.0242 ml(0.215 mmol)より実施例2と同様の方法で化合物3を43.6 mq (77%)得た。

【0077】FAB-MS m/z 710 (M+1)*

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.96 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.98 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.72-1.84 (m, 4H), 1.97 (dd, 1H, J = 5.0, 13.9 Hz), 2.13 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 4.89 (d, 1H, J = 17.4 Hz), 4.98 (d, 1H, J = 17.4 Hz), 6.36 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H, J = 5.1, 7.3 Hz), 7.35 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.86-7.91 (m, 3H), 8.61 (s, 1H), 9.11 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 9.60 (s, 1H), 9.74 (s, 1H).

【0078】実施例4 化合物4

化合物b(特公平8-26036) 39.9 mq (0.0803 mmol)および1-ブタンスルホニルクロライド0.0279 ml(0.215 mmol)より実施例2と同様の方法で化合物4を45.0 mq (76%)得た。

FAB-MS m/z 738 (M+1)*

【0079】実施例5 化合物5

化合物b(特公平8-26036) 39.9 mq (0.0803 mmol)および1-オクタンスルホニルクロライド0.0421 ml(0.215 mmol)より実施例2と同様の方法で化合物5を49.4 mq (72%)得た。

FAB-MS m/z 850 (M+1)*

【0080】実施例6 化合物6

化合物b(特公平8-26036) 39.9 mq (0.0803 mmol)および2,2,2-トリフルオロエタンスルホニルクロライド0.0238 ml(0.215 mmol)より実施例2と同様の方法で化合物6を16.0 mq (25%)得た。

FAB-MS m/z 790 (M+1)*

【0081】実施例7 化合物7

化合物b(特公平8-26036) 39.9 mq (0.0803 mmol)およびベンゼンスルホニルクロライド0.0275 ml(0.215 mmol)より実施例2と同様の方法で化合物7を55.9 mq (90%)得た。

FAB-MS m/z 778 (M+1)*

【0082】実施例8 化合物8

化合物b(特公平8-26036) 39.9 mq (0.0803 mmol)およびα-トルエンスルホニルクロライド42.5 mq (0.223 mmol)より実施例2と同様の方法で化合物8を52.1 mq (81%)得た。

FAB-MS m/z 806 (M+1)*

【0083】実施例9 化合物9

化合物b(特公平8-26036) 39.9 mq (0.0803 mmol)およびパラトルエンスルホニルクロライド37.8 mq (0.198 mmol)より実施例2と同様の方法で化合物9を48.1 mq (74%)得た。

FAB-MS m/z 806 (M+1)*

【0084】実施例10 化合物10

化合物b(特公平8-26036) 39.9 mq (0.0803 mmol)および4-フルオロベンゼンスルホニルクロライド36.8 mq (0.189 mmol)より実施例2と同様の方法で化合物10を30.7 mq (47%)得た。

FAB-MS m/z 814 (M+1)*

【0085】実施例11 化合物11

化合物b(特公平8-26036) 39.9 mq (0.0803 mmol)および4-クロロベンゼンスルホニルクロライド45.5 mq (0.216 mmol)より実施例2と同様の方法で化合物11を56.2 mq (83%)得た。

【0086】FAB-MS m/z 846 (M+1)*

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.92 (dd, 1H, J = 4.8, 13.9 Hz), 2.04 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.79 (d, 1H, J = 17.6 Hz), 4.88 (d, 1H, J = 17.6 Hz), 6.29

(s, 1H), 7.03 (dd, 1H, J = 4.8, 7.2 Hz), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.58-7.65 (m, 4H), 7.71 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.75-7.83 (m, 6H), 8.61 (s, 1H), 8.98 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 10.21 (s, 1H), 10.36 (s, 1H).

【0087】実施例12 化合物12

化合物b(特公平8-26036) 39.9 mg (0.0803 mmol)および4-ブロモベンゼンスルホニルクロライド51.6 mg (0.202 mmol)より実施例2と同様の方法で化合物12を65.1 mg (87%)得た。

【0088】FAB-MS m/z 936 (M+1)*

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.92 (dd, 1H, J = 5.2, 14.5 Hz), 2.05 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.79 (d, 1H, J = 17.6 Hz), 4.88 (d, 1H, J = 17.6 Hz), 6.28 (s, 1H), 7.03 (dd, 1H, J = 5.2, 7.3 Hz), 7.12 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.69-7.81 (m, 14H), 8.60 (s, 1H), 8.99 (d, 3H, J = 2.2 Hz), 10.21 (s, 1H), 10.35 (s, 1H).

【0089】実施例13 化合物13

化合物b(特公平8-26036) 39.9 mg (0.0803 mmol)および4-ヨードベンゼンスルホニルクロライド62.6 mg (0.207 mmol)より実施例2と同様の方法で化合物13を71.4 mg (86%)得た。

FAB-MS m/z 1029 (M+1)*

【0090】実施例14 化合物14

化合物b(特公平8-26036) 39.9 mg (0.0803 mmol)および2-ニトロベンゼンスルホニルクロライド46.6 mg (0.210 mmol)より実施例2と同様の方法で化合物14を3.8 mg (5%)得た。

FAB-MS m/z 868 (M+1)*

【0091】実施例15 化合物15

化合物b(特公平8-26036) 39.9 mg (0.0803 mmol)および3-ニトロベンゼンスルホニルクロライド44.4 mg (0.200 mmol)より実施例2と同様の方法で化合物15を25.7 mg (37%)得た。

FAB-MS m/z 868 (M+1)*

【0092】実施例16 化合物16

化合物b(特公平8-26036) 39.9 mg (0.0803 mmol)および4-ニトロベンゼンスルホニルクロライド43.4 mg (0.196 mmol)より実施例2と同様の方法で化合物16を34.2 mg (49%)得た。

【0093】FAB-MS m/z 868 (M+1)*

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.90 (dd, 1H, J = 4.7, 13.9 Hz), 2.04 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.81 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 4.90 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 6.30 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H, J = 5.1, 7.3 Hz), 7.15 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.75-7.81 (m, 3H), 8.01-8.07 (m, 4H), 8.34-8.38 (m, 4H), 8.59 (s, 1H), 8.93 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 10.44 (s, 1H), 10.62 (s, 1H).

【0094】実施例17 化合物17

化合物b(特公平8-26036) 39.9 mg (0.0803 mmol)および

4-メトキシベンゼンスルホニルクロライド49.5 mg (0.196 mmol)より実施例2と同様の方法で化合物17を50.2 mg (75%)得た。

【0095】FAB-MS m/z 838 (M+1)*

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.91 (dd, 1H, J = 5.1, 14.2 Hz), 2.04 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.77 (d, 1H, J = 17.3 Hz), 4.85 (d, 1H, J = 17.3 Hz), 6.25 (s, 1H), 6.99-7.03 (m, 5H), 7.13 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.69-7.84 (m, 7

10 H), 8.55 (s, 1H), 8.99 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 9.94 (s, 1H), 10.10 (s, 1H).

【0096】実施例18 化合物18

化合物b(特公平8-26036) 39.9 mg (0.0803 mmol)および2-ナフタレンスルホニルクロライド49.3 mg (0.217 mmol)より実施例2と同様の方法で化合物18を63.0 mg (89%)得た。

FAB-MS m/z 878 (M+1)*

【0097】実施例19 化合物19

化合物b(特公平8-26036) 39.9 mg (0.0803 mmol)および1-ナフタレンスルホニルクロライド42.2 mg (0.186 mmol)より実施例2と同様の方法で化合物19を52.8 mg (75%)得た。

【0098】FAB-MS m/z 878 (M+1)*

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.84 (dd, 1H, J = 4.9, 14.1 Hz), 1.99 (s, 3H), 3.24 (dd, 1H, J = 7.2, 14.1 Hz), 3.84 (s, 3H), 4.69 (d, 1H, J = 17.0 Hz), 4.79 (d, 1H, J = 17.0 Hz), 6.17 (s, 1H), 6.94 (dd, 1H, J = 4.9, 7.2 Hz), 7.11 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.57-7.74 (m, 7H), 7.85-8.11 (m, 8H), 8.47-8.49

30 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 9.05 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 10.22 (s, 1H), 10.35 (s, 1H).

【0099】実施例20 化合物20

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mg (0.0861 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1 ml)溶液に、トリエチルアミン 0.03 mlおよびフェニルクロロチオノホルムエート 0.0265 ml (0.189 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液に40%メチルアミン水溶液0.1 mlを加えさらに室温で終夜攪拌した後、水を加え析出物を濾取し、加熱減圧下乾燥し化合物20を50.6 mg (91%)得た。

40 FAB-MS m/z 644 (M+1)*

【0100】実施例21 化合物21

化合物b(特公平8-26036) 59.7 mg (0.120 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1 ml)溶液に、トリエチルアミン 0.03 mlおよびエチルチオイソシアネート 0.036 ml (0.480 mmol)を加え、30時間超音波にかけた。反応溶液に30%メチルアミンメタノール溶液0.05 mlを加えさらに室温で2時間攪拌した後、水を加え析出物を濾取し、加熱減圧下乾燥し化合物21を50.0 mg (62%)得た。

FAB-MS m/z 672 (M+1)*

50 【0101】実施例22 化合物22

化合物b(特公平8-26036) 29.4 mq (0.0592 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1 ml)溶液に、トリエチルアミン0.025 mlおよびフェニルクロロチオノホルムエート0.0208 ml (0.148 mmol)を加え、室温で1.5時間搅拌した。反応溶液にn-プロピルアミン0.1 mlを加えさらに室温で2時間搅拌した後、水を加え析出物を滤取し、加热減圧下乾燥し化合物22を34.6 mq (84%)得た。

FAB-MS m/z 700 (M+1)*

【0102】実施例23 化合物23

化合物b(特公平8-26036) 29.4 mq (0.0592 mmol)およびイソブロピルアミン0.1 mlより実施例22と同様の方法で化合物23を21.6 mq (52%)得た。

FAB-MS m/z 700 (M+1)*

【0103】実施例24 化合物24

化合物b(特公平8-26036) 29.4 mq (0.0592 mmol)およびn-ブチルアミン0.1 mlより実施例22と同様の方法で化合物24を41.0 mq (95%)得た。

FAB-MS m/z 728 (M+1)*

【0104】実施例25 化合物25

化合物b(特公平8-26036) 29.4 mq (0.0592 mmol)およびイソブチルアミン0.1 mlより実施例22と同様の方法で化合物25を38.6 mq (90%)得た。

FAB-MS m/z 728 (M+1)*

【0105】実施例26 化合物26

化合物b(特公平8-26036) 29.4 mq (0.0592 mmol)およびtert-ブチルアミン0.1 mlより実施例22と同様の方法で化合物26を40.3 mq (94%)得た。

FAB-MS m/z 728 (M+1)*

【0106】実施例27 化合物27

化合物b(特公平8-26036) 29.4 mq (0.0592 mmol)およびイソアミルアミン0.1 mlより実施例22と同様の方法で化合物27を40.1 mq (90%)得た。

FAB-MS m/z 756 (M+1)*

【0107】実施例28 化合物28

化合物b(特公平8-26036) 29.4 mq (0.0592 mmol)およびシクロヘンチルアミン0.1 mlより実施例22と同様の方法で化合物28を45.5 mq (crude)得た。

FAB-MS m/z 752 (M+1)*

【0108】実施例29 化合物29

化合物a(特公平8-26036) 53.1 mq (0.0914 mmol)およびエタノールアミン0.1 mlより実施例20と同様の方法で化合物29を56.1 mq (87%)得た。

FAB-MS m/z 704 (M+1)*

【0109】実施例30 化合物30

化合物b(特公平8-26036) 29.4 mq (0.0592 mmol)およびN,N-ジメチルエチレンジアミン0.1 mlより実施例22と同様の方法で化合物30を32.6 mq (73%)得た。

FAB-MS m/z 758 (M+1)*

【0110】実施例31 化合物31

化合物b(特公平8-26036) 29.4 mq (0.0592 mmol)および

アニリン0.1 mlより実施例22と同様の方法で化合物31を38.1 mq (84%)得た。

FAB-MS m/z 768 (M+1)*

【0111】実施例32 化合物32

化合物b(特公平8-26036) 49.9 mq (0.100 mmol)およびフルフリルアミン0.1 mlより実施例22と同様の方法で化合物32を78.0 mq (100%)得た。

FAB-MS m/z 776 (M+1)*

【0112】実施例33 化合物33

10 化合物b(特公平8-26036) 29.4 mq (0.0592 mmol)および40%ジメチルアミン水溶液0.1 mlより実施例22と同様の方法で化合物33を29.1 mq (73%)得た。

【0113】FAB-MS m/z 672 (M+1)*

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.03 (dd, 1H, J = 5.1, 14.3 Hz), 2.15 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.89 (d, 1H, J = 17.5 Hz), 4.97 (d, 1H, J = 17.5 Hz), 6.40 (s, 1H), 7.13 (dd, 1H, J = 5.1, 7.2 Hz), 7.34 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.94 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.63 (s, 1H), 8.90 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.21 (s, 1H), 9.26 (s, 1H).

【0114】実施例34 化合物34

化合物b(特公平8-26036) 29.4 mq (0.0592 mmol)およびジェチルアミン0.1 mlより実施例22と同様の方法で化合物34を32.9 mq (76%)得た。

【0115】FAB-MS m/z 728 (M+1)*

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.26 (m, 12H), 2.03 (dd, 1H, J = 4.7, 13.8 Hz), 2.15 (s, 3H), 3.79-3.83 (m, 8H), 3.93 (s, 3H), 4.91 (d, 1H, J = 17.5 Hz), 4.98 (d, 1H, J = 17.5 Hz), 6.42 (s, 1H), 7.12 (dd, 1H, J = 4.7, 7.0 Hz), 7.35 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.90 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.62 (s, 1H), 8.89 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.11 (s, 1H), 9.18 (s, 1H).

【0116】実施例35 化合物35

化合物b(特公平8-26036) 29.4 mq (0.0592 mmol)およびビペリジン0.1 mlより実施例22と同様の方法で化合物35を40.6 mq (91%)得た。

FAB-MS m/z 752 (M+1)*

【0117】実施例36 化合物36

40 化合物b(特公平8-26036) 29.4 mq (0.0592 mmol)およびN-メチルビペラジン0.1 mlより実施例22と同様の方法で化合物36を32.7 mq (71%)得た。

FAB-MS m/z 782 (M+1)*

【0118】実施例37 化合物37

化合物b(特公平8-26036) 29.4 mq (0.0592 mmol)およびモルホリン0.1 mlより実施例22と同様の方法で化合物37を30.1 mq (67%)得た。

FAB-MS m/z 756 (M+1)*

【0119】実施例38 化合物38

50 化合物b(特公平8-26036) 30.4 mq (0.0612 mmol)のN,N-

ジメチルホルムアミド(1 ml)溶液に、トリエチルアミン0.030 mlおよびフェニルクロロホルムート0.0200 ml(0.160 mmol)を加え、室温で2時間搅拌した。反応溶液にシクロペンチルアミン0.1 mlを加えさらに室温で2時間搅拌した後、水を加え析出物を濾取し、加热減圧下乾燥し化合物38を29.5 mg (67%)得た。

FAB-MS m/z 720 (M+1)*

【0120】実施例39 化合物39

化合物b(特公平8-26036) 30.4 mg (0.0612 mmol)およびエタノールアミン0.1 mlより実施例38と同様の方法で化合物39を20.3 mg (49%)得た。

FAB-MS m/z 672 (M+1)*

【0121】実施例40 化合物40

化合物b(特公平8-26036) 30.4 mg (0.0612 mmol)およびメトキシアミン0.1 mlより実施例38と同様の方法で化合物40を21.5 mg (55%)得た。

FAB-MS m/z 644 (M+1)*

【0122】実施例41 化合物41

化合物b(特公平8-26036) 49.8 mg (0.100 mmol)およびフルフリルアミン0.1 mlより実施例38と同様の方法で化合物41を67.4 mg (91%)得た。

FAB-MS m/z 744 (M+1)*

【0123】実施例42 化合物42

化合物b(特公平8-26036) 30.4 mg (0.0612 mmol)およびジメチルアミン0.1 mlより実施例38と同様の方法で化合物42を26.7 mg (68%)得た。

FAB-MS m/z 640 (M+1)*

【0124】実施例43 化合物43

化合物b(特公平8-26036) 30.4 mg (0.0612 mmol)およびジエチルアミン0.1 mlより実施例38と同様の方法で化合物43を27.5 mg (65%)得た。

FAB-MS m/z 696 (M+1)*

【0125】実施例44 化合物44

化合物b(特公平8-26036) 30.4 mg (0.0612 mmol)およびビペリジン0.1 mlより実施例38と同様の方法で化合物44を31.5 mg (72%)得た。

FAB-MS m/z 720 (M+1)*

【0126】実施例45 化合物45

化合物b(特公平8-26036) 30.4 mg (0.0612 mmol)およびモルホリン0.1 mlより実施例38と同様の方法で化合物45を23.6 mg (53%)得た。

FAB-MS m/z 724 (M+1)*

【0127】実施例46 化合物46

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mg (0.0861 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1 ml)溶液に、トリエチルアミン0.03 mlおよびクロトニルクロライド0.0190 ml(0.198 mmol)を加え、室温で2時間搅拌した。反応溶液に40%メチルアミン水溶液0.1 mlを加えさらに室温で終夜搅拌した後、水を加え析出物を濾取し、加热減圧下乾燥し化合物46を31.5 mg (58%)得た。

【0128】FAB-MS m/z 634 (M+1)*

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ 1.88-1.92 (m, 6H), 1.97 (dd, 1H, J = 4.9, 13.9 Hz), 2.13 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.90 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 4.98 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 6.20 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.77-6.89 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H, J = 5.0, 7.2 Hz), 7.63 (m, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 7.87 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.99 (m, 1H), 8.51 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.61 (s, 1H), 9.14 (d, 1H, J = 1.8 Hz).

10 10.10 (s, 1H), 10.12 (s, 1H).

【0129】実施例47 化合物47

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mg (0.0861 mmol)およびシクロプロパンカルボニルクロライド0.0180 ml (0.198 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物47を44.1 mg (81%)得た。

【0130】FAB-MS m/z 634 (M+1)*

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ 0.78-0.87 (m, 8H), 1.80-1.92 (m, 2H), 1.96 (dd, 1H, J = 4.8, 13.9 Hz), 2.12 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.88 (d, 1H, J = 17.5 Hz), 4.95 (d, 1H, J = 17.5 Hz), 6.33 (s, 3H), 7.08 (dd, 1H, J = 5.0, 6.8 Hz), 7.58 (m, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.87 (m, 1H), 8.44 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.59 (s, 1H), 9.11 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 10.30 (s, 1H), 10.34 (s, 1H).

【0131】実施例48 化合物48

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mg (0.0861 mmol)およびシクロヘキサンカルボニルクロライド0.0230 ml (0.189 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物48を47.1 mg (79%)得た。

30 【0132】FAB-MS m/z 690 (M+1)*

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ 1.73-1.93 (m, 16H), 2.12 (s, 3H), 2.82-2.90 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.89 (d, 1H, J = 17.4 Hz), 4.96 (d, 1H, J = 17.4 Hz), 6.32 (s, 1H), 7.08 (dd, 1H, J = 5.0, 7.2 Hz), 7.60 (m, 1H); 7.80 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 7.88 (m, 1H), 8.46 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.59 (s, 1H), 9.11 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 9.98 (s, 1H), 10.01 (s, 1H).

【0133】実施例49 化合物49

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mg (0.0861 mmol)および3-シクロヘキサニルクロライド0.0303 ml (0.198 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物49を44.8 mg (70%)得た。

FAB-MS m/z 746 (M+1)*

【0134】実施例50 化合物50

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mg (0.0861 mmol)およびシクロヘキサンカルボニルクロライド0.0265 ml (0.198 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物50を45.4 mg (74%)得た。

50 FAB-MS m/z 718 (M+1)*

【0135】実施例51 化合物51

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mq (0.0861 mmol)およびフェニルアセチルクロライド0.0262 ml (0.198 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物51を45.2 mq(72%)得た。

FAB-MS m/z 734 (M+1)*

【0136】実施例52 化合物52

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mq (0.0861 mmol)および4-メトキシフェニルアセチルクロライド0.0303 ml (0.198 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物52を53.4 mq 10 (78%)得た。

FAB-MS m/z 794 (M+1)*

【0137】実施例53 化合物53

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mq (0.0861 mmol)およびヒドロシンナモイルクロライド0.0281 ml (0.189 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物53を47.1 mq (72%)得た。

FAB-MS m/z 762 (M+1)*

【0138】実施例54 化合物54

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mq (0.0861 mmol)およびシンナモイルクロライド33.9 mq (0.203 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物54を52.0 mq (80%)得た。

FAB-MS m/z 758 (M+1)*

【0139】実施例55 化合物55

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mq (0.0861 mmol)およびフェノキシアセチルクロライド0.0274 ml (0.198 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物55を55.2 mq (84%)得た。

FAB-MS m/z 766 (M+1)*

【0140】実施例56 化合物56

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mq (0.0861 mmol)およびベンジルオキシアセチルクロライド0.0312 ml (0.198 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物56を47.8 mq (70%)得た。

FAB-MS m/z 794 (M+1)*

【0141】実施例57 化合物57

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mq (0.0861 mmol)および2-フロイルクロライド0.0195 ml (0.198 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物57を48.4 mq (82%)得た。

FAB-MS m/z 686 (M+1)*

【0142】実施例58 化合物58

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mq (0.0861 mmol)および2-チオフェンアセチルクロライド0.0244 ml (0.198 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物58を48.4 mq (75%)得た。

FAB-MS m/z 746 (M+1)*

【0143】実施例59 化合物59

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mq (0.0861 mmol)およびベンゾイルクロライド0.0274 ml (0.198 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物59を38.3 mq (63%)得た。

FAB-MS m/z 706 (M+1)*

【0144】実施例60 化合物60

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mq (0.0861 mmol)およびオルトトルイルクロライド0.0247 ml (0.189 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物60を53.6 mq (85%)得た。

FAB-MS m/z 734 (M+1)*

【0145】実施例61 化合物61

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mq (0.0861 mmol)およびパラトルイルクロライド0.0251 ml (0.189 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物61を55.6 mq (88%)得た。

FAB-MS m/z 734 (M+1)*

【0146】実施例62 化合物62

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mq (0.0861 mmol)および4-ブチルベンゾイルクロライド0.0354 ml (0.189 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物62を60.8 mq (86%)得た。

FAB-MS m/z 818 (M+1)*

【0147】実施例63 化合物63

20 化合物a(特公平8-26036) 50.0 mq (0.0861 mmol)および2-プロモベンゾイルクロライド43.5 mq (0.198 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物63を59.7 mq(80%)得た。

FAB-MS m/z 864 (M+1)*

【0148】実施例64 化合物64

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mq (0.0861 mmol)および3-プロモベンゾイルクロライド0.0262 ml (0.189 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物64を58.7 mq (79%)得た。

30 FAB-MS m/z 864 (M+1)*

【0149】実施例65 化合物65

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mq (0.0861 mmol)および4-プロモベンゾイルクロライド43.8 mq (0.200 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物65を60.9 mq(82%)得た。

FAB-MS m/z 864 (M+1)*

【0150】実施例66 化合物66

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mq (0.0861 mmol)および2-ニトロベンゾイルクロライド0.025 ml (0.189 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物66を57.4 mq(84%)得た。

FAB-MS m/z 796 (M+1)*

【0151】実施例67 化合物67

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mq (0.0861 mmol)および3-ニトロベンゾイルクロライド38.8 mq (0.209 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物67を49.7 mq(73%)得た。

FAB-MS m/z 796 (M+1)*

【0152】実施例68 化合物68

50 化合物a(特公平8-26036) 50.0 mq (0.0861 mmol)および

4-ニトロベンゾイルクロライド37.6 mg (0.203 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物68を50.1 mg (73%)得た。

FAB-MS m/z 796 (M+1)*

【0153】実施例69 化合物69

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mg (0.0861 mmol)およびオルトアニソイルクロライド0.0282 ml (0.189 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物69を58.1 mg (88%)得た。

FAB-MS m/z 766 (M+1)*

【0154】実施例70 化合物70

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mg (0.0861 mmol)およびメタアニソイルクロライド0.0278 ml (0.198 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物70を47.1 mg (72%)得た。

FAB-MS m/z 766 (M+1)*

【0155】実施例71 化合物71

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mg (0.0861 mmol)および4-エチルベンゾイルクロライド0.0278 ml (0.189 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物71を58.3 mg (89%)得た。

FAB-MS m/z 762 (M+1)*

【0156】実施例72 化合物72

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mg (0.0861 mmol)およびニコチノイルクロライド塩酸塩37.2 mg (0.209 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物72を38.1 mg (63%)得た。

FAB-MS m/z 708 (M+1)*

【0157】実施例73 化合物73

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mg (0.0861 mmol)およびイソニコチノイルクロライド塩酸塩37.1 mg (0.208 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物73を43.9 mg (72%)得た。

FAB-MS m/z 708 (M+1)*

【0158】実施例74 化合物74

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mg (0.0861 mmol)および2-チオフェンカルボニルクロライド0.0212 ml (0.198 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物74を45.0 mg (73%)得た。FAB-MS m/z 718 (M+1)*

【0159】実施例75 化合物75

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mg (0.0861 mmol)およびオクタノイルクロライド0.0323 ml (0.189 mmol)より実施例46と同様の方法で化合物75を52.1 mg (81%)得た。

FAB-MS m/z 750 (M+1)*

【0160】実施例76 化合物76

化合物b(特公平8-26036) 50.3 mg (0.101 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1 ml)溶液に、トリエチルアミン0.03 mlおよびアリルクロロホルムエート0.0161 ml (0.190 mmol)を加え、室温で3時間搅拌した。反応溶液に40%

メチルアミン水溶液0.01 mlを加えさらに室温で2時間搅拌した後、水を加え析出物を滤取し、加热減圧下乾燥し化合物76を59.4 mg (88%)得た。

【0161】FAB-MS m/z 666 (M+1)*

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.95 (dd, 1H, J = 4.9, 13.9 Hz), 2.12 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.62-4.68 (m, 4H), 4.87 (d, 1H, J = 17.7 Hz), 4.95 (d, 1H, J = 17.7 Hz), 5.23-5.29 (m, 2H), 5.37-5.44 (m, 2H), 5.96-6.10 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 7.08 (dd, 1H, J = 4.9, 7.0 Hz), 7.49-5.56 (m, 2H), 7.82 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.21 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.16 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.65 (s, 1H), 9.80 (s, 1H).

【0162】実施例77 化合物77

化合物a(特公平8-26036) 50.0 mg (0.0861 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1 ml)溶液に、トリエチルアミン0.03 mlおよびベンジルクロロホルムエート0.0270 ml (0.189 mmol)を加え、室温で3時間搅拌した。反応溶液に40%メチルアミン水溶液0.1 mlを加えさらに室温で終夜搅拌した後、水を加え析出物を滤取し、加热減圧下乾燥し化合物77を50.9 mg (77%)得た。

【0163】FAB-MS m/z 766 (M+1)*

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.95 (dd, 1H, J = 4.8, 13.8 Hz), 2.11 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.83-4.96 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 7.08 (dd, 1H, J = 4.8, 7.3 Hz), 7.31-7.58 (m, 12H), 7.82 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.22 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.18 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.72 (s, 1H), 9.85 (s, 1H).

【0164】参考例1 化合物A

硝酸水銀(II)水和物1.4g (60-65%, 約2.6 mmol)にメタノール3 mlを加え室温で5分間搅拌した。そこに化合物c(特開昭63-295588) 551 mg (1.0 mmol)のクロロホルム(12 ml)溶液およびヨウ素660 mg (2.6 mmol)を順次加え、室温で1時間搅拌した。反応混合物をチオ硫酸ナトリウム水溶液150 ml (1 N)にあけ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製し、化合物dを7.50 mg (93%)得た。

FAB-MS m/z 804 (M+1)*

【0165】化合物d、10.0 g (12 mmol)およびヘキサメチレンテトラミン17.5 g (125 mmol)のトリフルオロ酢酸(100 ml)溶液を還流下2時間搅拌した。反応混合物に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、化合物eを5.73 g (65%)得た。

FAB-MS m/z 706 (M+1)*

【0166】酢酸バラジウム(II)33 mg (0.15 mmol)の

N,N-ジメチルホルムアミド溶液5 mlにトリオルトトルイユロスフィン178 mg (0.58 mmol)を加え、アルゴン気流下、室温で30分間攪拌した。次に化合物e、1.0 g (1.5 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液4 ml、トリエチルアミン1.0 ml (7.2 mmol)および2-ビニルビリジン0.5 ml (0.46 mmol)を加え、60°Cで時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 50/1)で精製し、化合物fを750 mg (75%)得た。

FAB-MS m/z 683 (M+1)*

【0167】化合物f、750 mg (1.1 mmol)のメタノール/クロロホルム(1/1)溶液40 mlに、水素化ホウ素ナトリウム42 mg (1.1 mmol)を加え、氷冷下30分間攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎ、クロロホルム/メタノール(9/1)で抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 99/1)で精製し、化合物gを620 mg (82%)得た。

FAB-MS m/z 685 (M+1)*

【0168】化合物g、620 mg (0.91 mmol)の1,2-ジクロロエタン(9 ml)/メタノール(1 ml)混合溶液に、5.1 Nナトリウムメトキシド/メタノール溶液0.2 ml (1 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を水にあけ、テトラヒドロフランで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をクロロホルム-メタノールで結晶化し、化合物hを450 mg (83%)得た。

FAB-MS m/z 601 (M+1)*

【0169】化合物h、90 mg (0.15 mmol)のクロロホルム/メタノール(5/1)溶液6.0 mlにカンファースルホン酸104 mg (0.45 mol)を加え、1日室温で攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルム/メタノールで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 10/1)で精製し、化合物Aを37 mg (40%)得た。

【0170】FAB-MS m/z 615 (M+1)*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.20 (s, 3H), 2.65 (dd, 1H, J = 4.6, 15.0 Hz), 3.33 (s, 3H), 3.49 (dd, 1H, J = 7.4, 15.0 Hz), 4.08 (s, 3H), 4.32-4.66 (m, 4H), 5.86 (s, 1H), 6.85 (dd, 1H, J = 4.6, 7.4 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 7.10 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H, J = 0.5, 8.8 Hz), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.62 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.57 (m, 1H), 8.72 (s, 1H).

【0171】参考例2 化合物B

化合物i、2.51 g (4.11 mmol)の塩化メチレン溶液(200 ml)にN,N-ジイソプロピルエチルアミン8.8 ml (51 mmol)

1)およびクロロメチルエチルエーテル2.48 ml (26.7 mmol)を加え、室温で2日間攪拌した。反応溶液に1 N水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 200/1)で精製し、化合物jを2.93 g (98%)得た。

FAB-MS m/z 727 (M)*

【0172】化合物j、2.93 g (4.03 mmol)を塩化メチ

10 レン/メタノール(3/1)溶液160 mlに溶解し、5.1 Nナトリウムメトキシド0.6 ml (3 mmol)を加え、30分間室温で攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 100/1)で精製し、酢酸エチルでのトリチュレーションに付し、化合物Bを1.17 g (45%)得た。

【0173】FAB-MS m/z 643 (M)*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (t, 6H, J = 7.1 Hz), 2.20 (s, 3H), 2.41 (dd, 1H, J = 4.9, 14.4 Hz), 3.32 (dd, 1H, J = 7.6, 14.4 Hz), 3.728 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.733 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.08 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.85 (s, 4H), 4.91 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 4.98 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 5.91 (s, 1H), 6.88 (dd, 1H, J = 4.9, 7.6 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.49 (m, 2H), 7.81 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 9.18 (d, 1H, J = 1.0 Hz).

【0174】参考例3 化合物C

30 化合物k、802.4 mg (1.52 mmol)の塩化メチレン溶液(40 ml)にカンファースルホン酸680.5 mg (2.93 mol)および2-メトキシエタノール2.0 ml (25 mmol)を加え、室温で2日間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 100/3)で精製し、化合物Cを200 mg (20%)得た。

【0175】FAB-MS m/z 643 (M)*

40 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.19 (s, 3H), 2.42 (dd, 1H, J = 4.6, 14.3 Hz), 3.32 (dd, 1H, J = 7.2, 14.3 Hz), 3.41 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.60-3.64 (m, 4H), 4.09 (s, 3H), 4.17 (br s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.89 (d, 1H, J = 16.6 Hz), 4.97 (d, 1H, J = 16.6 Hz), 5.95 (br s, 1H), 6.87 (dd, 1H, J = 4.6, 7.2 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.47 (m, 1H), 7.53 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.91 (s, 1H), 9.10 (s, 1H).

【0176】

50 【発明の効果】本発明により、NF-κB活性化阻害活性を

55

有するインドロカルバゾール誘導体およびこれらを有効成分とする自己免疫疾患、炎症性疾患、ウイルス性疾患、癌等の治療剤を提供することができる。

「配列表フリーテキスト」

配列番号1 - 人工配列の説明：合成DNA

配列番号2 - 人工配列の説明：合成DNA

*

56

* 配列番号3 - 人工配列の説明：合成DNA

配列番号4 - 人工配列の説明：合成DNA

配列番号5 - 人工配列の説明：合成DNA

【0177】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.

<120> AN AGENT FOR INHIBITTING ACTIVATION OF NF- κ B

<130> H09-1831H1

<140>

<141>

<160> 4

<170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1

<211> 40

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Synthetic DNA

<400> 1

gagadqggaa attccqattt qctttcqgaa tttccccctct

40

<210> 2

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Synthetic DNA

<400> 2

tgcacaaata aagcaataqc atcacaaatt tcacaaataa agcattttt tcaa

54

<210> 3

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Synthetic DNA

<400> 3

tgcattqaaa aaaatqcttt atttqtqaaa tttqtqatqc tattqcttta ttq

54

<210> 4

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Synthetic DNA

<400> 4

tgcattctaq ttqtoqtttq tccaaacacq aqcccqqqq

39

<210> 5

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

57

58

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Synthetic DNA

<400> 5

otaccccccqq octcqaqttt qqacaaacca caactaqa

39

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	識別記号	F I	マーク (参考)
A 61 P 43/00		A 61 K 31/00	6 4 3 D
A 61 K 31/553		31/55	6 0 4

(72)発明者 西 達也
東京都町田市旭町3丁目6番6号 協和醸
酵工業株式会社東京研究所内

(72)発明者 三木 一郎
静岡県駿東郡長泉町下土狩1183 協和醸酵
工業株式会社医薬総合研究所内

(72)発明者 政木 茂浩
静岡県駿東郡長泉町下土狩1183 協和醸酵
工業株式会社医薬総合研究所内

F ターム(参考) 4C072 AA03 AA06 AA07 BB04 BB08
CC02 CC11 EE09 FF16 GG07
GG08 GG09 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 MA01
MA04 NA14 ZB01 ZB11 ZB26
ZB33 ZC41

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.